

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

NÁZEV PRÁCE: Úloha větvených aminokyselin v rozvoji inzulínové rezistence

AUTOR PRÁCE: MUDr. Jan Gojda, Ph.D.

3. lékařská fakulta UK v Praze

OPONENT: prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

Formální kritéria hodnocení

Předložená habilitační práce je členěna na teoretický úvod, východiska a tři kapitoly představující přínos autora v řešené problematice. Tyto kapitoly shrnují tři aktuální linie výzkumu a dosažené výsledky. Na konci práce jsou přiloženy publikace zahrnující i odborná abstrakta, vše uvedeno v plném rozsahu.

Hypotéza a cíle práce jsou jasně definovány, metodika je odpovídající cílům práce, velmi kvalitní a rozsáhle popsána. Všechny výsledky jsou bohatě graficky a tabelárně dokumentovány. Práce je podpořena 329 citacemi, z nichž více než 232 je starších než pět let. Není to však na úkor aktuálnosti literárních zdrojů, ale spíše výraz pečlivosti autora a jeho detailního pohledu na vývoj zkoumané problematiky i s přihlédnutím k historii a akcelerujícímu globálnímu zájmu o řešenou oblast.

Dizertační práce je kromě předmluvy celá sepsána v anglickém jazyce, naprosto srozumitelně, neobsahuje typografické chyby a obsahově je po formální i faktické stránce velmi kvalitní. Z formálního hlediska bych autorovi vytkl snad jen nepříliš detailní seznam zkratek a ve své tištěné kopii práce zdvojenou stranu 82 – možná v jiné kopii někomu chybí.

Rozsah disertační práce je 97 stran včetně citací, na které navazují texty dvanácti publikací v plném rozsahu představující publikační činnost autora v přímém vztahu k tématu práce. Šest z nich je publikováno v zahraničním vědeckém časopisu s IF a u třech z nich je autor habilitační práce zároveň jejich prvním autorem, dále je prvním autorem dvou přehledných článků v českém periodiku a autorem nebo spoluautorem čtyřech konferenčních příspěvků.

Práce byla kontrolována plagiátorským programem Turnitin a výstup této kontroly umožňuje považovat práci za originální.

Hodnocení vlastní práce autora

Práce je v teoretickém úvodu zaměřena na hodnocení funkce inzulínu a inzulínové rezistence ve vztahu k homeostáze glukózy. Autor pojímá inzulínovou rezistenci jako jev v zásadě fyziologický a adaptivní. Představuje fyziologické modely i patologické stavy, které jsou s inzulínovou rezistencí spojené. První kapitola popisující první linii výzkumu vychází z hypotézy, že existuje kauzální závislost mezi dietním příjmem BCAA a inzulínovou rezistencí. Zde autor zkoumá specifické podskupiny osob s různým typem diet a obsahem BCAA. Druhá kapitola zachycuje složitý vztah mezi příjmem, sekvestrací a produkcí BCAA ve střevním mikrobiomu a to vše ve vztahu k inzulínové rezistenci. Autor se zaměřuje na zpracování dietních substrátů střevním mikrobiomem a BCAA popisuje jako významné signální molekuly, kterými může střevní mikrobiom ovlivňovat svého hostitele. Konečně třetí kapitola přibližující třetí linii výzkumu zkoumá hypotézu, že vyšší koncentrace cirkulujících BCAA jsou podobně jako elevace NEFA a hyperglykémie odrazem redistribuce substrátů při inzulínové rezistenci (inzulín zde selhává jako supresní faktor při proteolýze). Autor přitom využívá složitého modelu fyziologického modelu inzulínové rezistence u pacientů s nádorovou kachexií.

Práce je inovativní, představuje některá prioritní pozorování a zejména ukazuje svého autora jako vyzrálého vědce s komplexním přístupem ke studované problematice. Výsledky práce představují v krátkém časovém horizontu využitelný přínos pro klinickou medicínu.

Dosažené výsledky:

Výčet všech popsaných pozorování přesahuje možnosti krátkého souhrnu, proto uvádím jen některé významné a zajímavé výsledky a teze:

- BCAA indukují inzulínovou rezistenci u osob s jejich nízkým bazálním příjmem
- prioritní pozorování stimulace inzulínové sekrece po podání BCAA cestou enteroinzulární osy, konkrétně přes signalizaci GLP-1
- prioritní pozorování zvýšené koncentrace butyrátu ve stolici veganů
- pozorování rozdílů v metabolomu veganů a běžnou populací na základě metabolické aktivity střevního mikrobiomu
- veganská dieta je chudá na BCAA, střevní mikrobiom je zvýšeně vychytává, což představuje jejich snížený přísun k hostiteli a může se podílet na lepším zdravotním profilu rostlinných diet

- na konkrétním případě studie veganů autor ukazuje, že nejen ovlivnění diety, ale i ovlivnění signalizace mikrobiomu může představovat terapeutický přístup k metabolickým onemocněním
- metabolická fenotypizace tumoru může odhalit substrátovou závislost tumoru, což může vést k vývoji individualizovaných dietních plánů pro onkologické pacienty

K práci mám následující otázky:

1. Existují v organismu rozdíly mezi tkáněmi z hlediska modulace autofagie skrze signalizaci nebo utilizaci BCAA a pokud ano, jaké?

Dále dvě otázky související s možným terapeutickým využitím ovlivnění střevního mikrobiomu:

2. Do jaké míry lze pomocí změny ve složení diety ovlivnit střevní mikrobiom a do jaké míry je jeho změna perzistentní?
3. Lze dlouhodobě ovlivnit střevní mikrobiom bez současné změny složení stravy?

Celkové hodnocení:

Předložená dizertační práce má výbornou vědeckou úroveň a je věnována aktuálnímu tématu. Autor používá moderní metody, výsledky jsou zpracovány odpovídajícími postupy, kvalitně dokumentovány a dostatečně prezentovány. Práce přináší nové inspirativní informace a pokládá tak základy k dalšímu výzkumu, který autor dále rozvíjí se svými mladšími spolupracovníky, čímž dále přispívá k rozvoji oboru.

Na základě těchto a výše uvedených skutečností jednoznačně **doporučuji, aby po splnění všech potřebných náležitostí a po úspěšné obhajobě předložené habilitační práce byl MUDr. Janu Gojdovi, Ph.D. udělen titul docent v oboru Vnitřní nemoci.**

V Praze dne 15.5.2021

Prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze